

메틸 2-클로로-2-(메틸티오)아세트산을 이용한 치환페놀류로부터 2(3H)-벤조푸란온 유도체의 합성

최홍대[#] · 김미현 · 신상훈 · 손병화*

동의대학교 화학과, *부경대학교 화학과

(Received August 9, 1996)

Synthesis of 2(3H)-Benzofuranone Derivatives from Substituted Phenols Using Methyl 2-chloro-2-(methylthio)acetate

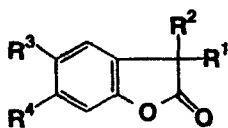
Hong Dae Choi[#], Mi Heun Kim, Sang Hoon Shin and Byung Wha Son*

Department of Chemistry, Donggeui University, Pusan 614-714, Korea

*Department of Chemistry, Pukyong National University, Pusan 608-023, Korea

Abstract—5-Alkyl-2(3H)-benzofuranones(3a-e) were prepared from Friedel-Crafts reaction of 4-alkylphenols with methyl 2-chloro-2-(methylthio)acetate(1) followed by the treatment of zinc dust-acetic acid. The reaction of disubstituted phenols with 1 in the presence of stannic chloride afforded 3-methylthio-2(3H)-benzofuranone derivatives(11a-c), which were readily converted into 2(3H)-benzofuranone derivatives(12a-c) by desulfurization with zinc dust-acetic acid.

Keywords □ 5-Alkyl-2(3H)-benzofuranones, Friedel-Crafts reaction, Methyl 2-chloro-2-(methylthio)acetate, Stannic chloride, Zinc dust-acetic acid, 3-Methylthio-2(3H)-benzofuranone derivatives, Desulfurization.



I (R¹=Ph, R²=R³=R⁴=H)

II (R¹=R²=H, R³=Cl, R⁴=cyclohexyl)

III [R¹=Ph, R²=CH₂CH₂N(C₂H₅)₂, R³=R⁴=H]

Fig. 1

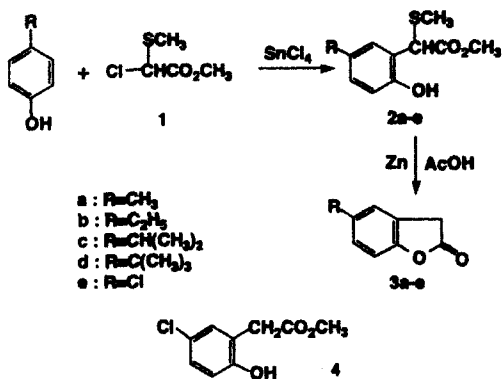
2(3H)-Benzofuranone의 모핵구조를 가진 물질로서 생리작용을 나타내는 대표적인 화합물은 Fig. 1과 같다. 화합물 I(amolanone)과 II(clofurac)는 마취효과와 소염진통작용¹⁾, III(amethone)은 기관지천식 치

료 및 항히스타민작용²⁾이 있다고 보고되었다.

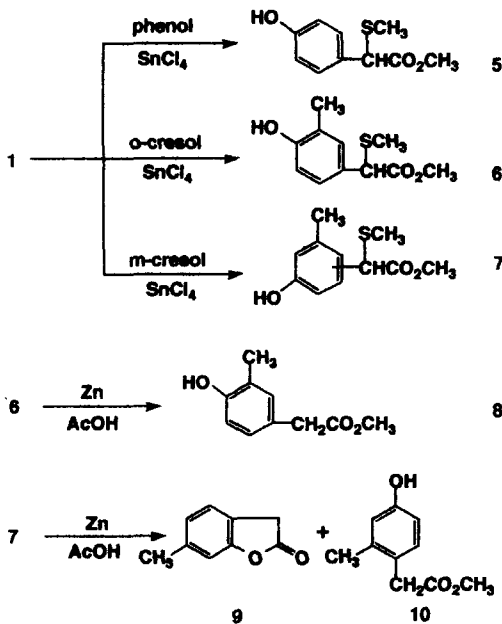
2(3H)-Benzofuranone의 합성법으로는 2-hydroxyphenylacetic acid의 락톤화반응²⁾, o-cresol과 일산화탄소를 Co₂(CO)₈로 처리하는 방법³⁾, [RuCl₂(Ph₃P)₃]₂을 사용한 phthalic anhydride의 선택적 환원반응⁴⁾ 등이 알려져 있다. 또한 2(3H)-benzofuranone 유도체의 제법에는 o-bromophenol과 sodium diethyl malonate의 CuBr에 의한 coupling반응⁵⁾ 및 α-diazo-β-keto esters의 Rh₂(OAc)₄ 촉매에 의한 분해반응⁶⁾ 등이 있다. 이들 합성법은 고온 고압의 반응조건이 요구되거나 또는 출발물질의 조제가 까다롭고, 특수한 유기금속 촉매를 이용한 것이다. 황원자가 α-탄소상의 양이온을 안정화시키는 성질⁷⁾을 이용한 새로운 탄소-탄소 결합형성반응에 관한 연구로서, 저자들은 Lewis산 존재하에서 methyl 2-chloro-2-(methylthio)acetate(1)와 alkynes를 반응시켜서 [3+2] polar cycloaddition의 생성물인 2-furanones이 얻어짐을 밝혔다.⁸⁾ 최근에는, 방향족 화합물

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 051-890-1513 (팩스) 051-891-7740



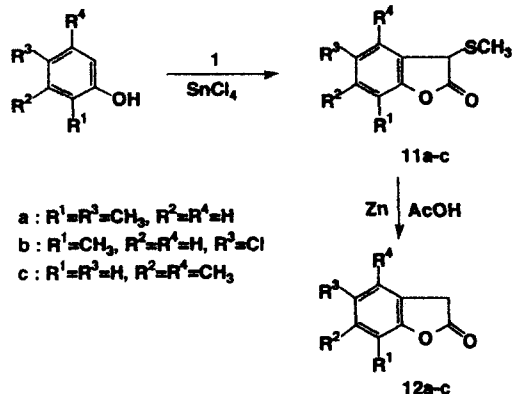
Scheme I—Synthesis of 5-alkyl-2(3H)-benzofuranone derivatives.



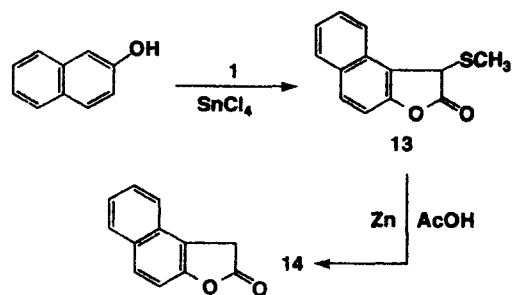
Scheme II—Friedel-Crafts reaction of phenol or (o, m)-cresol with 1.

에 대한 화합물(1)의 친전자성 방향족 치환반응 및 황이탈반응을 key-step으로 적용시켜서, 소염진통제인 arylacetic acid 유도체의 합성을 보고하였다.⁹⁻¹¹⁾

본 연구는 각종 치환페놀류에 대한 화합물(1)의 반응성을 검토한 것으로서, 4-치환페놀류와 1의 Friedel-Crafts반응으로부터 얻어진 생성물(2a-e)을 아연분말-초산으로 처리하면 황이탈반응 및 락톤화반응이 동시에 진행된 5-alkyl-2(3H)-benzofuranone 유도체(3a-e)를 얻을 수 있었다(Scheme 1). Lewis산 존재하에서 디치환페놀류 및 2-naphthol를 1과 반응시키면, Friedel-



Scheme III—Synthesis of (4, 6 or 5, 7)-disubstituted-2(3H)-benzofuranone derivatives.



Scheme IV—Synthesis of naphtho(2, 1-b)furan-2(1H)-one.

Crafts반응과 락톤화반응이 동시에 일어나서 대응하는 방향족 γ-락톤(11a-c, 13)을 합성할 수 있었다(Scheme III, IV). 여기서는 2(3H)-benzofuranone 유도체의 간편한 제법에 대해서 보고하고, 이 방법을 적용한 생리활성물질의 합성은 지속적인 연구진행후 보고할 예정이다.

실험방법

IR 스펙트럼은 JASCO FT/IR-300E와 Perkin-Elmer 1320 Spectrophotometer, MS스펙트럼은 Hewlett Packard 5989 GC/MS 시스템, 그리고 ¹H NMR 스펙트럼은 Hitachi FT/NMR R-1500(60 MHz) Spectrometer로 얻었으며 내부표준물질로 tetramethylsilane을 사용하였다. 녹는점은 Gallenkamp사의 디지털 녹는점 측정장치를 사용하였으며, 보정은 하지 않았다.

Methyl 2-methylthio-2-(o-hydroxyphenyl)acetate 유도체(2a-e)의 일반조제법 - 페놀 화합물(3.23 mmol)과

1 (500 mg, 3.23 mmol)을 염화메틸렌(5 ml)에 녹여 0°C로 냉각시키면서 교반하였다. 질소기류하에서 이 반응액에 SnCl₄(842 mg, 3.23 mmol)를 주사기로 천천히 가한 후, 같은 온도에서 1시간동안 교반하였다. 반응액에 증류수(10 ml)를 가하고 염화메틸렌(10 ml×2)으로 추출하였다. 추출액을 무수 MgSO₄로 건조하고 감압농축한 다음, 이를 실리카겔 관 크로마토그래피(헥산/아세트산 에틸=4/1)로 정제하면 **2a-e**가 얻어진다.

Methyl 2-methylthio-2-(2-hydroxy-5-methylphenyl)acetate(2a) - p-Cresol(349 mg)로부터 618 mg(85%)의 흰색고체 **2a**를 얻었다. mp 92~93°C, IR(KBr) cm⁻¹: 3390(OH), 1710(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.09(3H, s, SCH₃), 2.26(3H, s, CH₃), 3.79(3H, s, COOCH₃), 4.64(1H, s, CHCOO), 6.64~7.32(4H, m, OH and aromatic), MS(m/z): 194(M⁺-CH₃OH), 151, 147, 119, 91, 65, 39.

Methyl 2-methylthio-2-(5-ethyl-2-hydroxyphenyl)acetate(2b) - 4-Ethylphenol(394 mg)로부터 665 mg(86%)의 흰색고체 **2b**를 얻었다. mp 65~66°C, IR(KBr) cm⁻¹: 3400(OH), 1715(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.02Hz, CH₂CH₃), 2.10(3H, s, SCH₃), 2.57(2H, q, J=7.62Hz, CH₂CH₃), 3.80(3H, s, COOCH₃), 4.65(1H, s, CHCOO), 6.72~7.24(4H, m, OH and aromatic), MS(m/z): 208(M⁺-CH₃OH), 165, 146, 133, 105, 77, 51.

Methyl 2-methylthio-2-(2-hydroxy-5-isopropylphenyl)acetate(2c) - 4-Isopropylphenol(441 mg)로부터 607 mg(74%)의 무색액체 **2c**를 얻었다. IR(neat) cm⁻¹: 3340(OH), 1705(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.21[6H, d, J=7.08Hz, CH(CH₃)₂], 2.10(3H, s, SCH₃), 2.50~3.14[1H, m, CH(CH₃)₂], 3.80(3H, s, COOCH₃), 4.65(1H, s, CHCOO), 6.64~7.21(4H, m, OH and aromatic), MS(m/z): 222(M⁺-CH₃OH), 179, 133, 119, 91, 77, 51.

Methyl 2-methylthio-2-(2-hydroxy-5-tert-butylphenyl)acetate(2d) - 4-tert-Butylphenol(486 mg)로부터 678 mg(79%)의 무색액체 **2d**를 얻었다. IR(KBr) cm⁻¹: 3410(OH), 1725(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.29[9H, s, C(CH₃)₃], 2.10(3H, s, SCH₃), 3.79(3H, s, COOCH₃), 4.70(1H, s, CHCOO), 6.68~7.36(4H, m, OH and aromatic), MS(m/z): 236(M⁺-CH₃OH), 193, 174, 147, 117, 91, 77, 40.

Methyl 2-methylthio-2-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)acetate(2e) - 4-Chlorophenol(415 mg)로부터 557 mg(70%)의 연노란색 고체 **2e**를 얻었다. mp 101~102°C, IR(KBr) cm⁻¹: 3390(OH), 1705(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.10(3H, s, SCH₃), 3.81(3H, s, COOCH₃), 4.58(1H, s, CHCOO), 6.68~7.58(4H, m, OH and aromatic), MS(m/z): 214(M⁺-CH₃OH), 171, 139, 111, 95, 75, 50.

5-Alkyl-2(3H)-benzofuranone 유도체(3a-e)의 일반 조제법 - 화합물 **2**(2 mmol)와 아연분말(850 mg, 26 mmol)을 초산(6 ml)에 가하고, 이 반응액을 120°C에서 3시간동안 가열환류시킨 후 상온으로 냉각하였다. 여기에 물(10 ml)과 염화메틸렌(10 ml)을 가하고 무기물을 여과 제거하였다. 얻어진 여액으로부터 유기층을 분리하고, 물층을 염화메틸렌(10 ml×2)으로 추출하였다. 유기층과 추출액을 합하여 무수MgSO₄로 건조하고 감압농축한 다음, 이를 실리카겔 관 크로마토그래피(헥산/아세트산 에틸=4/1)로 정제하면 **3a-e**가 얻어진다.

5-Methyl-2(3H)-benzofuranone(3a) - **2a**(452 mg)로부터 130 mg(88%)의 흰색고체 **3a**를 얻었다. mp 71~72°C, IR(KBr) cm⁻¹: 1805(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.34(3H, s, CH₃), 3.68(2H, s, CH₂), 6.68~7.58(3H, m, aromatic), MS(m/z): 148(M⁺), 120, 91, 65, 51, 40.

5-Ethyl-2(3H)-benzofuranone(3b) - **2b**(480 mg)로부터 99 mg(61%)의 무색액체 **3b**를 얻었다. IR(neat) cm⁻¹: 1800(CO), ¹H NMR(CDCl₃): 1.23(3H, t, J=7.08Hz, CH₂CH₃), 2.64(2H, q, J=7.62Hz, CH₂CH₃), 3.70(3H, s, CH₂), 6.80~7.48(3H, m, aromatic), MS(m/z): 162(M⁺), 134, 119, 106, 91, 65, 51, 39.

5-Isopropyl-2(3H)-benzofuranone(3c) - **2c**(508 mg)로부터 143 mg(81%)의 무색액체 **3c**를 얻었다. IR(neat) cm⁻¹: 1800(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.24[6H, d, J=7.02Hz, CH(CH₃)₂], 2.51~3.27[1H, m, CH(CH₃)₂], 3.70(2H, s, CH₂), 6.80~7.43(3H, m, aromatic), MS(m/z): 176(M⁺), 161, 148, 133, 105, 77, 65, 51.

5-tert-Butyl-2(3H)-benzofuranone(3d) - **2d**(536 mg)로부터 127 mg(67%)의 흰색고체 **3d**를 얻었다. mp 62~63°C, IR(KBr) cm⁻¹: 1790(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.32[9H, s, C(CH₃)₃], 3.72(2H, s, CH₂),

6.84~7.51(3H, m, aromatic), MS(m/z): 190(M⁺), 175, 161, 147, 119, 91, 77, 65, 40.

5-Chloro-2(3H)-benzofuranone(3e) and methyl 2-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)acetate(4) - 2e(493 mg)로부터 116 mg(29%)의 흰색고체 **3e**를 얻었다. mp 131~132°C, IR(KBr) cm⁻¹: 1790(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 3.74(2H, s, CH₂), 6.82~7.58(3H, m, aromatic), MS(m/z): 168(M⁺), 140, 112, 84, 77, 51, 38. 크로마토그래피를 계속하여 흰색고체 **4**를 33%(132 mg)의 수율로 얻었다. mp 84~85°C, IR(KBr) cm⁻¹: 3410(OH), 1700(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 3.63(2H, s, CH₂), 3.76(3H, s, CH₃), 6.58~7.55(4H, m, OH and aromatic), MS(m/z): 168(M⁺-CH₃OH), 140, 112, 84, 77, 51, 38.

Methyl 2-methylthio-2-(4-hydroxyphenyl)acetate(5)의 합성 - **2**와 같은방법에 의하여, 페놀(304 mg)로부터 534 mg(78%)의 무색액체 **5**를 얻었다. IR(neat) cm⁻¹: 3411(OH), 1718(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.06(3H, s, SCH₃), 3.74(3H, s, COOCH₃), 4.46(1H, s, CHCOO), 5.20(1H, s, OH), 6.78(2H, d, J=8.22Hz, aromatic), 7.32(2H, d, J=8.22Hz, aromatic), MS(m/z): 212(M⁺), 165, 153, 121, 107, 77, 51, 45.

Methyl 2-methylthio-(4-hydroxy-3-methylphenyl)acetate(6)의 합성 - **2**와 같은 방법에 의하여, *o*-cresol(349 mg)로부터 510 mg(70%)의 무색액체 **6**를 얻었다. IR(neat) cm⁻¹: 3410(OH), 1705(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.06(3H, s, SCH₃), 2.24(3H, s, CH₃), 3.73(3H, s, COOCH₃), 4.24(1H, s, CHCOO), 4.81(1H, s, OH), 6.58~7.42(3H, m, aromatic), MS(m/z): 226(M⁺), 180, 167, 151, 121, 91, 77, 59.

Methyl 2-methylthio-2-[(2-hydroxy-4-methyl) and (4-hydroxy-2-methyl)phenyl]acetate(7)의 합성 - **2**와 같은 방법에 의하여, *m*-cresol(349 mg)로부터 250 mg(34%)의 무색액체 **7**를 얻었다. IR(neat) cm⁻¹: 3421(OH), 1720(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.09(3H, s, SCH₃), 2.35(3H, s, CH₃), 3.74(3H, s, COOCH₃), 4.70 and 4.91(1H, s, CHCOO of isomers), 6.51~7.64(4H, m, OH and aromatic), MS(m/z): 226(M⁺), 179, 167, 147, 121, 91, 77, 65, 39.

Methyl 2-(4-hydroxy-3-methylphenyl)acetate(8)의

합성 - **3**과 같은 방법에 의하여, **6**(452 mg)으로부터 310 mg(86%)의 무색액체 **8**을 얻었다. IR(neat) cm⁻¹: 3405(OH), 1700(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.22(3H, s, CH₃), 3.52(2H, s, CH₂), 3.68(3H, s, COOCH₃), 4.89(1H, s, OH), 6.53~7.21(3H, m, aromatic), MS(m/z): 180(M⁺), 121, 91, 77, 65, 51, 39.

6-Methylthio-2(3H)-benzofuranone(9) and methyl 2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)acetate(10)의 합성 - **3**과 같은 방법에 의하여, **7**(452 mg)로부터 41 mg(14%)의 흰색고체 **9**를 얻었다. mp 71~73°C, IR(KBr) cm⁻¹: 1786(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.37(3, s, CH₃), 3.68(2H, s, CH₂), 6.88~7.36(3H, m, aromatic), MS(m/z): 148(M⁺), 120, 103, 91, 65, 51, 39. 크로마토그래피를 계속하여 무색액체 **10**을 63%(227 mg)의 수율로 얻었다. IR(neat) cm⁻¹: 3407(OH), 1718(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.26(3H, s, CH₃), 3.56(2H, s, CH₂), 3.69(3H, s, COOCH₃), 4.79(1H, s, OH), 6.42~7.20(3H, m, aromatic), MS(m/z): 180(M⁺), 135, 121, 91, 77, 65, 39.

5,7-Dimethyl-3-methylthio-2(3H)-benzofuranone(11a)의 합성 - **2**와 같은 방법에 의하여, 2,4-dimethylphenol(394 mg)로부터 470 mg(71%)의 무색액체 **11a**를 얻었다. IR(neat) cm⁻¹: 1807(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.13(3H, s, SCH₃), 2.28(3H, s, CH₃), 2.31(3H, s, CH₃), 4.43(1H, s, CH), 6.98(2H, s, aromatic), MS(m/z): 208(M⁺), 180, 165, 105, 77, 63, 39.

5-Chloro-7-methyl-3-methylthio-2(3H)-benzofuranone(11b)의 합성 - **2**와 같은 방법에 의하여, 4-chloro-2-methylphenol(460 mg)로부터 177 mg(24%)의 무색액체 **11b**를 얻었다. IR(neat) cm⁻¹: 1815(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.15(3H, s, SCH₃), 2.31(3H, s, CH₃), 4.47(1H, s, CH), 7.19(2H, s, aromatic), MS(m/z): 228(M⁺), 185, 153, 125, 89, 63, 45.

4,6-Dimethyl-3-methylthio-2(3H)-benzofuranone(11c)의 합성 - **2**와 같은 방법에 의하여, 3,5-dimethylphenol(394 mg)로부터 222 mg(33%)의 붉은색 고체 **11c**를 얻었다. mp 47~48°C, IR(KBr) cm⁻¹: 1805(CO), ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.09(3H, s, SCH₃), 2.34(3H, s, CH₃), 2.38(3H, s, CH₃), 4.39(1H, s, CH), 6.78(2H, s, aromatic), MS(m/z): 208(M⁺), 161, 150, 133, 121, 105, 77, 63, 39.

5,7-Dimethyl-2(3H)-benzofuranone(12a)의 합성 -

3과 같은 방법에 의하여, **11a**(416 mg)로부터 279 mg (86%)의 흰색고체 **12a**를 얻었다. mp 124~126°C, IR (KBr) cm^{-1} : 1793(CO), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.29 (6H, s, $\text{CH}_3 \times 2$), 3.68(2H, s, CH_2), 6.90(2H, s, aromatic), MS(m/z): 162(M^+), 134, 106, 91, 77, 65, 51, 39.

5-Chloro-7-methyl-2(3H)-benzofuranone(12b)의 합성 - 3과 같은 방법에 의하여, **11b**(457 mg)로부터 228 mg(79%)의 흰색고체 **12b**를 얻었다. mp 87~89°C, IR(KBr) cm^{-1} : 1797(CO), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.30(3H, s, CH_3), 3.72(2H, s, CH_2), 7.10(2H, s, aromatic), MS(m/z): 182(M^+), 154, 126, 99, 63, 39.

4,6-Dimethyl-2(3H)-benzofuranone(12c)의 합성 - 3과 같은 방법에 의하여, **11c**(416 mg)로부터 301 mg (93%)의 흰색고체 **12c**를 얻었다. mp 111~113°C, IR (KBr) cm^{-1} : 1795(CO), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.24 (3H, s, CH_3), 2.34(3H, s, CH_3), 3.58(2H, s, CH_2), 6.77(2H, s, aromatic), MS(m/z): 162(M^+), 134, 106, 91, 77, 65, 51, 39.

1-Methylthio-naphtho[2,1-b]furan-2(1H)-one(13)의 합성 - 2와 같은 방법에 의하여, 2-naphthol(466 mg)로부터 349 mg(47%)의 흰색고체 **13**를 얻었다. mp 91~93°C, IR(KBr) cm^{-1} : 1780(CO), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.09(3H, s, SCH_3), 4.81(1H, s, CH), 7.10~8.28(6H, m, aromatic), MS(m/z): 230(M^+), 183, 155, 127, 115, 77, 51.

Naphtho[2,1-b]furan-2(1H)-one(14)의 합성 - 3과 같은 방법에 의하여, **13**(460 mg)으로부터 정량적(368 mg)으로 흰색고체 **14**를 얻었다. mp 105~106°C(문헌 값¹²⁾ 107°C), IR(KBr) cm^{-1} : 1775(CO), $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.96(2H, s, CH_2), 7.10~8.20(6H, m, aromatic), MS(m/z): 184(M^+), 156, 102, 77, 64, 51, 44.

결과 및 고찰

p-Cresol과 methyl 2-chloro-2-(methylthio)acetate(1)의 Friedel-Crafts반응으로부터 화합물(**2a**)을 얻을 수 있었다. 동일한 반응조건하에서 **2a**의 수율에 미치는 Lewis산의 영향을 검토하였는데, 그 활성은 ZnCl_2 (40%), AlCl_3 (52%), TiCl_4 (67%), SnCl_4 (85%)

순으로 증대되었다. 4-Alkylphenols와 화합물(1)의 반응에서도 SnCl_4 를 사용하므로써 70% 이상의 수율로 화합물(**2b-e**)가 얻어졌다. 화합물(2)의 $^1\text{H NMR}$ 및 IR 스펙트럼은 그들의 구조와 잘 일치하였고, MS 스펙트럼에서는 각각의 분자이온피크 대신에 공통적으로 [$\text{M}^+ - 32$]의 피크가 나타났다. 이는 GC/MS의 측정시, 고온에서 메탄올분자가 제거되면서 생성된 락톤화합물에 기인하는 분자이온 피크임을 알 수 있었다.

2a의 아연분말-초산의 혼합액을 3시간 환류반응시킨 결과, 황이탈반응과 락톤화반응이 동시에 진행되어서 88%의 수율로 5-methyl-2-(3H)-benzofuranone(**3a**)가 얻어졌다. 반면에 **2a**를 에탄올중 Raney Ni로 처리하면 methylthio group이 제거된 methyl 2-(2-hydroxy-5-methylphenyl)acetate가 생성되었고, 초산단독으로 처리하면 락톤화반응의 생성물인 5-methyl-3-methylthio-2(3H)-benzofuranone이 생성되었다. 이하, 아연분말-초산을 이용하여 **2b-e**를 대응하는 **3b-e**로 전환할 수 있었다.

앞의 반응에서 **2e**의 경우는 **3e**(29%)와 황이탈반응의 생성물인 **4**(33%)가 얻어졌는데, 이는 전자흡인기인 염소원자의 존재로 인하여 락톤화반응이 용이하지 않기 때문이다.

페놀과 화합물(1)의 Friedel-Crafts반응에서는 오르토와 파라-혼합물이 예측되었지만, 크로마토그래피에 의하면 파라-이성질체(**5**)만이 78%의 수율로 얻어졌다. **5**는 $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼에서 4H분에 해당하는 방향족 proton의 피크가 δ 6.78 및 7.32 ppm에서 각각 $J=8.22\text{Hz}$ 로 나타났으므로 파라-이성질체임이 확인되었다. o-Cresol의 경우, Friedel-Crafts반응의 생성물(**6**)을 아연분말-초산으로 처리한 결과 에스테르 화합물(**8**)만이 얻어졌으므로 **6**의 구조를 확정할 수 있었다. 이상과 같이 페놀 혹은 o-cresol과 화합물(1)의 반응으로부터는 2(3H)-benzofuranone 유도체를 합성할 수 없었다. 한편, m-cresol과의 Friedel-Crafts반응으로는 34%의 수율로 혼합물 **7**(δ 4.70 and 4.91 ppm (^1H , s, CHCOO of isomers))이 생성되었다. 화합물(7)을 아연분말-초산과 반응시켜 6-methyl-2(3H)-benzofuranone(**9**)와 에스테르 화합물(**10**)을 얻었다(Scheme II).

SnCl_4 존재하 디치환페놀류와 화합물(1)로부터는 Friedel-Crafts반응과 락톤화반응이 동시에 진행된 2(3H)-benzofuranones(**11a-c**)이 생성되었다. **11**은

IR 스펙트럼에 의하면 락톤(CO)의 흡수대가 모두 1805~1815 cm^{-1} 에서 나타났고, $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼에서는 hydroxyl proton 및 에스테르의 methyl proton 피크를 관측할 수 없었다. MS 스펙트럼에서는 대응하는 분자이온 피크, **11a**(M^+ , 208), **11b**(M^+ , 228), **11c**(M^+ , 208)가 나타났다. 화합물(**11**)은 아연분말-초산의 처리에 의하여 화합물(**12**)로 전환되었다. 2-Naphthol도 디치환페놀류와 마찬가지로 락톤화합물(**14**)로 유도될 수 있었다.

결론으로서, 5-alkyl-2(3H)-benzofuranone(**3a-e**)는 methyl 2-chloro-2-(methylthio)acetate(**1**)과 4-치환페놀류의 Friedel-Crafts반응과 아연분말-초산에 의한 2단계 반응으로부터 유도되어진다. 2(3H)-benzofuranone 유도체(**11a-c**, **13**)은 SnCl_4 존재하 디치환페놀류 및 2-naphthol과 화합물(**1**)의 one-pot반응에 의하여 생성될 수 있었다.

감사의 말씀

이 연구는 1996년도 동의대학교 학술연구 조성비에 의하여 수행되었으며 이에 감사드리며, GC/MS 스펙트럼을 측정해 주신 부산광역시 보건환경연구원 이원구 연구원께 감사드립니다.

문헌

- 1) Craig, P. N. : Drug Compendium, in *Comprehensive Medicinal Chemistry*. Vol. 6, Ed. Hansch, C. Pergamon Press, Oxford, p. 237 (1990).
- 2) Donnelly, D. M. X. and Meegan, M. J. : Furans and Their Benzo Derivatives, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Vol. 4, Ed. Katritzky, A. R. Pergamon Press, Oxford, p. 599 (1984).
- 3) Holmquist, H. E. : Reactions of carbon monoxide with *o*-methyl- and *o*-hydroxymethylphenols. *J. Org. Chem.* **34**, 4164 (1969).
- 4) Lyons, J. E. : Homogeneous catalytic hydrogenolysis of the C-O bond: The selective reduction of cyclic carboxylic acid anhydride to γ -lactones catalysed by $[\text{RuCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_3]$. *J. C. S. Chem. Commun.* 412 (1975).
- 5) Setsune, J., Matsukawa, K. and Kitao, T. : Synthesis of benzofuran-2-one derivatives by copper(I)-promoted coupling reactions of *o*-bromophenol with active methylene compounds. *Tetrahedron Lett.* 663 (1982).
- 6) Hrytsak, M. and Durst, T. : Preparation of 3-acetylbenzofuran-2(3H)-ones via intramolecular rhodium carbenoid insertion. *J. C. S. Chem. Commun.* 1150 (1987).
- 7) Block, E. : *Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press, New York, p. 128 (1978).
- 8) Ishibashi, H., Akai, S., Choi, H. D., Nakagawa, H. and Tamura, Y. : Polar cycloaddition of α -acyl- α -chlorosulfides with alkynes. *Tetrahedron Lett.* **24**, 3877 (1983).
- 9) Choi, H. D. and Ma, J. J. : Synthesis of 5-(*p*-toluoyl)-1-methylpyrrol-2-acetic acid. *Yakhak Hoeji* **36**, 341 (1992).
- 10) Choi, H. D., Geum, D. H., Kowak, Y. S. and Son, B. W. : Synthesis of 7-[*p*-(methylthio)benzoyl]-5-benzofuranacetic acid. *Arch. Pharm. Res.* **16**, 343 (1993).
- 11) Choi, H. D., Geum, D. H., Kowak, Y. S. and Son, B. W. : Synthesis of 2-(2-fluorenyl)propanoic acid. *Arch. Pharm. Res.* **17**, 17 (1994).
- 12) Buckingham, J. and Donaghy, S. M. : *Dictionary of Organic Compounds*, Chapman and Hill, New York, Vol. 4, p. 4156 (1982).